

Die vorliegende Erfindung betrifft Tabletten für Tiere, die Enrofloxacin sowie Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten.

Die Verabreichung von Tabletten an Tiere ist problematisch, da diese für die Tiere ohne jede Attraktivität sind und von ihnen in der Regel nur unfreiwillig aufgenommen werden. Üblicherweise müssen die Tabletten in Futter verpackt werden, um sie zu applizieren. Hierbei ist nicht immer garantiert, dass die Arznei vollständig und damit in der richtigen Dosierung appliziert werden kann. Auch das Freisetzungprofil des Arzneimittels kann sich bei der Gabe im Futter ändern.

Es ist im Prinzip bereits bekannt, dass die Palatabilität durch Zugabe geeigneter Aromen und/oder Geschmacksstoffe gesteigert werden kann. Allerdings werden durch diesen Zusatz die mechanischen Eigenschaften der Tabletten häufig in einem in der Praxis nicht akzeptablen Maß verschlechtert.

Es besteht daher Bedarf an gut palatablen Tabletten mit akzeptablen mechanischen Eigenschaften.

Die Erfindung betrifft:

15 Tabletten enthaltend:

20 bis 45 Gew. % Enrofloxacin

18 bis 35 Gew. % Lactose

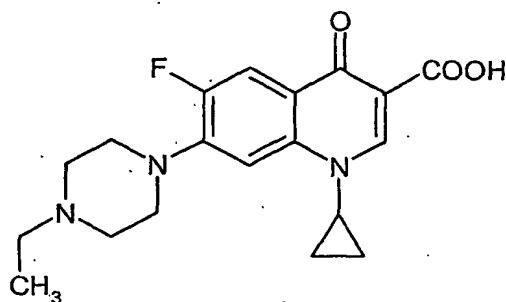
5 bis 10 Gew. % Mikrokristalline Cellulose und

5 bis 20 Gew. % Fleischaroma.

20 Die Angaben in Gewichtsprozent sind bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Enrofloxacin wird eingesetzt in einer Menge von 20 bis 45 Gew. %, bevorzugt 23 bis 42 Gew. %.

Enrofloxacin trägt die systematische Bezeichnung 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und hat die folgende Strukturformel:



Erfnungsgemäß kann Enrofloxacin auch in Form seiner pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate eingesetzt werden.

Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

5 Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lässt sich Enrofloxacin auch an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalosalze, 10 beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalosalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsälze genannt.

Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate des Enrofloxacins selbst als auch die Hydrate seiner Salze verstanden.

15 Lactose ist ein handelsüblicher Arzneimittelhilfsstoff, der in verschiedenen Formen erhältlich ist, z.B. sprühgetrocknet oder als wasserfreie Lactose. Bevorzugt wird erfungsgemäß Lactose-Monohydrat eingesetzt (z.B. Milchzucker fein der Fa. DMV International). Die erfungsgemäßen Tabletten enthalten 18 bis 35 Gew. % Lactose, bevorzugt 19 bis 30 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

20 Mikrokristalline Cellulose ist ein handelsüblicher Arzneimittelhilfsstoff (z. B. Avicel® PH 101 der Fa. FMC). Die erfungsgemäßen Tabletten enthalten 5 bis 10 Gew. %, bevorzugt 5,5 bis 8 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

25 Als Fleischaroma sind Trockenleberpulver aus Rind, Geflügel, Schaf oder Schwein bevorzugt aus Geflügel und Schwein, sowie andere Aromenzubereitungen geeignet. Ganz besonders geeignet sind die unter den Bezeichnungen Artificial Beef Flavor und BAYOPAL® im Handel befindlichen Aromen der Firmen Pharma Chemie (Artificial Beef Flavor) und Haarmann und Reimer (BAYOPAL®).

Das Fleischaroma wird vorzugsweise in einer Menge von 5 % bis 20 %, bevorzugt 7 % bis 15 %, besonders bevorzugt 9 % bis 11 % eingesetzt. Die Prozentangaben sind dabei Gewichtsprozent der fertigen Tablette.

Zusätzlich zu den oben angegebenen Inhaltsstoffen können die erfindungsgemäßen Tabletten auch 5 weitere übliche pharmazeutische Träger- und Hilfsstoffe enthalten.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

10 Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten Siliciumdioxid, insbesondere kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid, in Mengen von 0,05 bis 0,3 Gew. % insbesondere, 0,1 bis 0,2 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schröte, Stärken.

15 Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten Stärke, wie z. B. Maisstärke, als weiteren Trägerstoff, und zwar in Mengen von üblicherweise 10 bis 40 Gew. %, vorzugsweise 15 bis 30 Gew. %, besonders bevorzugt 18 bis 26 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Die Tabletten können weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten. Als solche seien beispielhaft genannt: Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, 20 Bentonite; zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke, quervernetzte Natrium-Carboxymethylcellulose oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon; Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine, Celluloseether oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten ein Schmiermittel, insbesondere Magnesiumstearat, in Mengen von 0,4 bis 1,0 Gew. %, bevorzugt 0,5 bis 0,8 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten ein Bindemittel, insbesondere ein Polyvinylpyrrolidon (z.B. Polyvidone), in Mengen von 1,5 bis 4 Gew. %, bevorzugt 2 bis 3 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

30 Die erfindungsgemäßen Tabletten lassen sich herstellen nach einem Verfahren, bei dem man

- (a) Enrofloxacin, Lactose, gegebenenfalls Fleischaroma sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe mischt,
- (b) die Mischung unter Zusatz von Wasser oder wässriger Lösungen weiterer Hilfsstoffe granuliert

5 (c) diese Mischung trocknet,

- (d) nach Trocknung mikrokristalline Cellulose und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe sowie Fleischaroma, sofern dieses noch nicht in Schritt (a) zugegeben wurde, zusetzt,
- (e) und die Mischung anschließend zu Tabletten verpresst.

In Schritt (a) wird als weiterer Hilfsstoff vorzugsweise Stärke, insbesondere Maisstärke zugesetzt.

10 Besonders günstig ist es hier nur einen Teil der insgesamt eingesetzten Stärkemenge zuzusetzen.

In Schritt (b) wird als weiterer Hilfsstoff vorzugsweise eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Lösung zugesetzt.

Bei der Trocknung in Schritt (c) erweist es sich als vorteilhaft eine Restfeuchte von unter 5 % vorzugsweise 1 bis 4 % (bestimmt als Trocknungsverlust) einzuhalten.

15 In Schritt (d) werden als weitere Hilfsmittel vorzugsweise Stärke, kolloidales Siliziumdioxid und Magnesiumstearat zugegeben. Sofern bereits ein Teil der Stärke in Schritt (a) zugesetzt wurde, wird in Schritt (d) der zweite Teil der Gesamtmenge zugemischt.

Das antibiotische Wirkungsspektrum von Enrofloxacin ist bekannt. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich daher zur Prophylaxe und Behandlung entsprechender bakterieller Erkrankungen

20 und Erkrankungen, die durch bakterienähnliche Organismen hervorgerufen werden. Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich generell zur Anwendung in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren. Vorzugsweise werden sie natürlich bei solchen Tieren eingesetzt, bei denen eine Verbesserung der Palatabilität durch den Fleischaromazusatz zu erwarten ist.

25 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden besonders bevorzugt bei Hunden und Katzen, insbesondere Hunden eingesetzt.

Zu den bakteriellen Erkrankungen bei Tieren zählen z.B. Schweinedysenterie; Leptospirose bei

5 Rind, Schwein, Pferd, Hund; Campylobacter-Enteritis beim Rind; Campylobacter-Abort bei Schaf und Schwein; Infektionen der Haut; Pyodermien beim Hund; Otitis externa; Mastitis des Rindes, der Schafe und der Ziege; Streptokokkenmastitis; Streptokokkeninfektion des Pferdes, beim Schwein und anderen Tierarten; Pneumokokkeninfektion des Kalbs, und bei anderen Tierarten; Malleus; Konjunktivitis; Enteritiden; Pneumonien; Brucellose bei Ring, Schaf, Schwein; Rhinitis

10 atrophicans des Schweins; Salmonellose bei Rind, Pferd, Schaf, und anderen Tierarten; Septikämien; Escherichia coli-Infektion beim Ferkel; Metritis-Mastitis-Agalaktic-(MMA)-Syndrom; Klebsiella Infektionen; Pseudotuberkulose; Infektiöse Pleuropneumonie; Primäre Pasteurelosen; Fohlenlähme; Nekrobazillose beim Rind und bei Haustieren; Leptospirose; Rotlauf des Schweins und anderen Tierarten, Listeriose; Milzbrand; Clostridiosen; Tetanusinfektionen, Botulismus; Infektionen mit Corynebacterium pyogenes; Tuberkulose beim Rind, Schwein, und anderen Tierarten;

15 Paratuberkulose der Wiederkäuer; Nokardiose; Q-Fieber; Ornithose-Psittakose; Enzephalomyelitis; Mykoplasmose des Rindes und anderer Tiere, Enzootische Pneumonie der Schweine.

Die erfindungsgemäßen Tabletten haben eine vergleichsweise geringe Härte (z. B. hat die Tablette gemäß Beispiel (1) einen Durchmesser von 5 mm und eine Härte in der Größe von 20-30 N), dies

20 ist bei Tabletten mit Aromazusatz ein bekanntes Problem. Überraschenderweise zeichnen sich die erfindungsgemäßen Tabletten durch eine im Vergleich zu ihrer geringen Härte relativ hohe Abriebfestigkeit aus, so dass sie in der Praxis gut einsetzbar sind. In den Arzneibüchern bzw. Pharmacopöen (z. B. Ph. Eur. oder USP) werden Testverfahren und Mindestanforderungen für die Abriebfestigkeit von Tabletten beschrieben.

Beispiele

Inhaltsstoffe	(1) mg	(2) mg	(3) mg
Enrofloxacin	15,00	50,00	150,00
Lactose-Monohydrat	17,80	23,60	100,40
Maisstärke	15,20	22,40	86,10
Mikrokristalline Cellulose	4,00	8,00	28,00
Polyvidone	1,50	3,00	10,00
Magnesiumstearat	0,40	0,80	2,80
Wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid	0,10	0,20	0,70
Künstl. Rindfleischaroma, bestrahlt (irradiated artifi- cial beef flavor)	6,00	12,00	42,00
Tablettengewicht	60,00	120,00	420,00

Patentansprüche

1. Tabletten enthaltend:

20 bis 45 Gew. % Enrofloxacin

18 bis 35 Gew. % Lactose

5 5 bis 10 Gew. % Mikrokristalline Cellulose und

5 bis 20 Gew. % Fleischaroma.

2. Verfahren zur Herstellung der Tabletten gemäß Anspruch 1, bei dem man

(a) Enrofloxacin, Lactose, gegebenenfalls Fleischaroma sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe mischt,

10 (b) die Mischung unter Zusatz von Wasser oder wässriger Lösungen weiterer Hilfsstoffe granuliert

(c) diese Mischung trocknet,

(d) nach Trocknung mikrokristalline Cellulose und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe sowie Fleischaroma, sofern dieses noch nicht in Schritt (a) zugegeben wurde, zusetzt,

15 (e) und die Mischung anschließend zu Tabletten verpresst.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 2004/006370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 808 076 A (KUHN MATTHIAS ET AL) 15 September 1998 (1998-09-15) column 1, line 5 – line 32 column 6; examples 1-3	1,2
A	US 5 152 986 A (LANGE PETER M ET AL) 6 October 1992 (1992-10-06) column 2, line 48 – line 62 column 8, line 12 – line 27; example 7	1,2
A	WO 94/02144 A (BOOTS CO PLC ; BUSSON MERVYN (GB); REES JOHN ANDREW (GB)) 3 February 1994 (1994-02-03) page 10 – page 11; example 3	1,2

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

17 September 2004

Date of mailing of the International search report

30/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 2004/006370

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5808076	A	15-09-1998	DE 19633480 A1 AT 260657 T AU 3942797 A BR 9711338 A CA 2263584 A1 CN 1228023 A ,B DE 59711379 D1 DK 920317 T3 WO 9807428 A1 EP 0920317 A1 ES 2213829 T3 HK 1022435 A1 JP 2000516239 T TW 518226 B	26-02-1998 15-03-2004 06-03-1998 17-08-1999 26-02-1998 08-09-1999 08-04-2004 05-07-2004 26-02-1998 09-06-1999 01-09-2004 19-03-2004 05-12-2000 21-01-2003
US 5152986	A	06-10-1992	DE 3719764 A1 AT 68694 T AU 599239 B2 AU 1764388 A BR 8802853 A CA 1318078 C CN 88103473 A ,B CN 1108968 A ,B CZ 8804096 A3 DD 271061 A5 DE 3865748 D1 DK 170573 B1 EP 0295495 A1 ES 2040290 T3 FI 882747 A ,B , GR 3002988 T3 HU 48234 A2 IE 60209 B1 IL 86697 A JP 1004625 A JP 2572815 B2 KR 9514238 B1 MX 168987 B NZ 224975 A PL 273001 A1 PT 87647 A ,B SK 409688 A3 SU 1828394 A3 ZA 8804154 A	22-12-1988 15-11-1991 12-07-1990 15-12-1988 03-01-1989 18-05-1993 28-12-1988 27-09-1995 15-12-1994 23-08-1989 28-11-1991 30-10-1995 21-12-1988 01-04-1995 14-12-1988 25-01-1993 29-05-1989 15-06-1994 15-07-1992 09-01-1989 16-01-1997 23-11-1995 16-06-1993 26-07-1990 24-07-1989 01-07-1988 09-07-1997 15-07-1993 29-03-1989
WO 9402144	A	03-02-1994	WO 9402144 A1 AU 2345192 A EP 0651640 A1	03-02-1994 14-02-1994 10-05-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte les Aktenzeichen
PC 2004/006370

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 808 076 A (KUHN MATTHIAS ET AL) 15. September 1998 (1998-09-15) Spalte 1, Zeile 5 – Zeile 32 Spalte 6; Beispiele 1-3 -----	1,2
A	US 5 152 986 A (LANGE PETER M ET AL) 6. Oktober 1992 (1992-10-06) Spalte 2, Zeile 48 – Zeile 62 Spalte 8, Zeile 12 – Zeile 27; Beispiel 7 -----	1,2
A	WO 94/02144 A (BOOTS CO PLC ; BUSSON MERVYN (GB); REES JOHN ANDREW (GB)) 3. Februar 1994 (1994-02-03) Seite 10 – Seite 11; Beispiel 3 -----	1,2

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
17. September 2004	30/09/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC., 2004/006370

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5808076	A	15-09-1998	DE AT AU BR CA CN DE DK WO EP ES HK JP TW	19633480 A1 260657 T 3942797 A 9711338 A 2263584 A1 1228023 A ,B 59711379 D1 920317 T3 9807428 A1 0920317 A1 2213829 T3 1022435 A1 2000516239 T 518226 B	26-02-1998 15-03-2004 06-03-1998 17-08-1999 26-02-1998 08-09-1999 08-04-2004 05-07-2004 26-02-1998 09-06-1999 01-09-2004 19-03-2004 05-12-2000 21-01-2003
US 5152986	A	06-10-1992	DE AT AU AU BR CA CN CN CZ DD DE DK EP ES FI GR HU IE IL JP JP KR MX NZ PL PT SK SU ZA	3719764 A1 68694 T 599239 B2 1764388 A 8802853 A 1318078 C 88103473 A ,B 1108968 A ,B 8804096 A3 271061 A5 3865748 D1 170573 B1 0295495 A1 2040290 T3 882747 A ,B, 3002988 T3 48234 A2 60209 B1 86697 A 1004625 A 2572815 B2 9514238 B1 168987 B 224975 A 273001 A1 87647 A ,B 409688 A3 1828394 A3 8804154 A	22-12-1988 15-11-1991 12-07-1990 15-12-1988 03-01-1989 18-05-1993 28-12-1988 27-09-1995 15-12-1994 23-08-1989 28-11-1991 30-10-1995 21-12-1988 01-04-1995 14-12-1988 25-01-1993 29-05-1989 15-06-1994 15-07-1992 09-01-1989 16-01-1997 23-11-1995 16-06-1993 26-07-1990 24-07-1989 01-07-1988 09-07-1997 15-07-1993 29-03-1989
WO 9402144	A	03-02-1994	WO AU EP	9402144 A1 2345192 A 0651640 A1	03-02-1994 14-02-1994 10-05-1995